

DERWENT-ACC-NO: 2002-142009

DERWENT-WEEK: 200219

COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Chromatography supports made from natural or modified cyclodextrins linked to silica gel through a chain containing a hetero atom

INVENTOR: BLONDEL, F; COMBRET, J C ; COMBRET, Y ; DUVAL, R ; PRIGENT, Y

PRIORITY-DATA: 2000FR-0004273 (April 4, 2000)

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO                      | PUB-DATE        | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC    |
|-----------------------------|-----------------|----------|-------|-------------|
| <b><u>FR 2806929 A1</u></b> | October 5, 2001 | N/A      | 021   | B01J 020/24 |

INT-CL (IPC): B01D015/08, B01J020/24 , G01N030/48

ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2806929A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - Chromatography supports based on natural or modified cyclodextrins, are new.

DETAILED DESCRIPTION - Chromatography supports are of formula (I) are new.

X = Si, Zr, Ti, Mg, or Al;

R1 and R2 = halogen, 1-6C alkyl or alkoxy, OH, aryl optionally substituted by one or more halogens, alkyl, alkoxy, OH or trihaloalkyl groups;

p = 1 - 20, preferably 2 - 5;

R3 = 3-8C alkenyl or arylenyl optionally substituted by 3-8C alkyl;

CD = a natural cyclodextrin of formula (II), (III), or (IV), or a modified cyclodextrin of formula (V), (VI) or (VII);

n = 6 ( alpha -cyclodextrin), 7 ( beta -cyclodextrin) or 8 ( gamma -cyclodextrin);

Z1 = -Y1W1;

Z2 = -Y2W2;

Z3 = -Y3W3;

Y1, Y2, and Y3 = O, S, or amino;

W1, W2, and W3 = A2-A1A-;

A = CO or CS;

A1 = a bond or amino;

A2 = 1-24C alkyl (optionally substituted by aryl), or aryl (optionally substituted by 1-24C alkyl, and one or more halogen, OH, 1-6C alkyl, alkoxy, hydroxy, and trihaloalkyl groups), 1-24C alkyl, 3-8C cycloalkyl, or a heterocycle

An INDEPENDENT CLAIM is also included for the preparation of (I).

USE - Stationary phases for various chromatographic methods such as thin layer, column, high, medium and low pressure, gas, and super or sub critical chromatography as well as for electrophoresis. They are particularly suitable for the separation of enantiomers, diastereoisomers, epimers, geometric isomers, and polymers.

----- KWIC -----

Document Identifier - DID (1):

**FR 2806929 A1**

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication : **2 806 929**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : **00 04273**

⑤ Int Cl<sup>7</sup> : B 01 J 20/24, B 01 D 15/08, G 01 N 30/48

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

⑫ Date de dépôt : 04.04.00.

③ Priorité :

④ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 05.10.01 Bulletin 01/40.

⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦ Demandeur(s) : *CHIRALSEP Société anonyme* — FR.

⑦ Inventeur(s) : DUVAL RAPHAEL, PRIGENT YANN,  
COMBRET JEAN CLAUDE, COMBRET YVETTE et  
BLONDEL FRANCOIS.

⑦ Titulaire(s) :

⑦ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤ **NOUVEAUX SUPPORTS CHROMATOGRAPHIQUES A BASE DE CYCLODEXTRINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.**

⑦ La présente invention concerne de nouveaux supports chromatographiques de grande pureté à base de cyclodextrines natives ou modifiées, liées régiosélectivement en position 2, 3 ou 6 à un gel de silice par l'intermédiaire d'un bras espaceur contenant un hétéroatome. Elle concerne également leur procédé de fabrication et leurs applications.

FR 2 806 929 - A1



NOUVEAUX SUPPORTS CHROMATOGRAPHIQUES A BASE DE  
CYCLODEXTRINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET  
LEURS APPLICATIONS.

5           La présente invention a pour objet de nouveaux supports chromatographiques à base de cyclodextrines natives ou de cyclodextrines modifiées, liées régiosélectivement en position 2, 3 ou 6 à un gel de silice par l'intermédiaire d'un bras espaceur contenant un hétéroatome.

10           L'état antérieur de la technique est notamment représenté par les brevets EP 608 703 et US 4,539,399, qui décrivent des supports chromatographiques à base de cyclodextrines. Ces supports ne sont pas définis chimiquement car ils se présentent sous forme de mélanges.

15           Plus spécifiquement, les nouveaux supports chromatographiques selon l'invention sont à base de cyclodextrines  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ , natives ou modifiées, liées de façon covalente à un gel de silice par l'intermédiaire d'un bras espaceur hydrocarboné contenant un hétéroatome de  
20   soufre.

          Ces supports, outre le fait qu'ils soient nouveaux, permettent d'atteindre des performances chromatographiques tout à fait intéressantes qui sont dues à la régiosélectivité de l'introduction de la liaison sur le motif glucosidique de  
25   la cyclodextrine ainsi qu'à la pureté de la cyclodextrine monosubstituée mise en oeuvre pour réaliser la synthèse du bras espaceur. Les supports chromatographiques selon l'invention sont obtenus avec une grande pureté ce qui les différencient complètement des autres supports décrits dans  
30   l'art antérieur qui ne sont en fait que des mélanges.

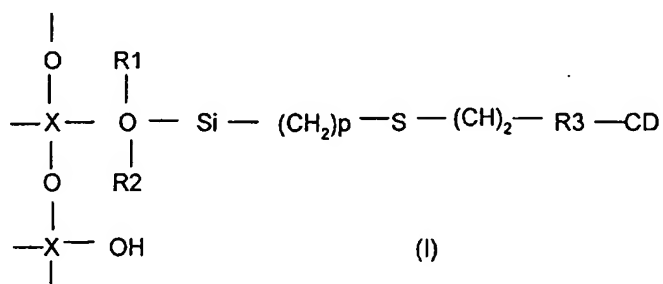
          Ces supports chromatographiques, à base de

cyclodextrines liées régiosélectivement à un gel de silice par l'intermédiaire d'un bras espaceur sont utilisés comme phase stationnaire dans divers types de chromatographies comme par exemple :

- 5 - la chromatographie liquide sur couche mince, sur colonne, haute pression (HPLC), basse et moyenne pression,
- l'électrophorèse,
- la chromatographie gazeuse sur colonne remplie ou capillaire,
- 10 - la chromatographie super ou sub-critique, pour la séparation d'une très large variété de composés organiques ou minéraux et, plus particulièrement, pour la séparation d'énantiomères, de diastérisomères, d'épimères, d'isomères géométriques ou de polymères.

15 Ces phases pourront être utilisées pour des séparations analytiques ou préparatives.

Les supports chromatographiques selon l'invention possèdent la structure chimique de formule (I) :



20 dans laquelle :

X représente Si, Zr, Ti, Mg ou Al,

R1, R2 , identiques ou différents, représentent un atome d'halogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, hydroxy, aryle

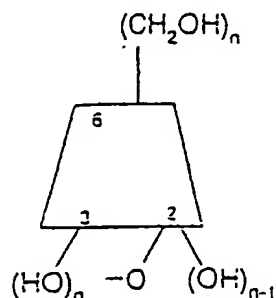
éventuellement substitué par un ou plusieurs, substituants identiques ou différents, choisis dans le groupe comprenant les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, trihalogénoalkyle,

5 p est un nombre entier de 1 à 20, de préférence de 2 à 5, R<sub>3</sub> représente un groupement alkylényle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ou arylényle éventuellement substitué par un groupement alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.

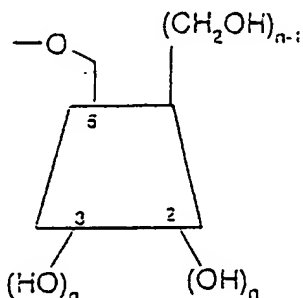
CD représente :

- une cyclodextrine native de formule (II), (III) ou (IV) :

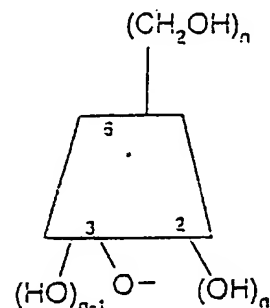
10



(II)



(III)

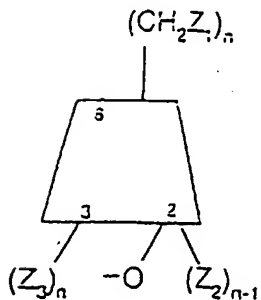


(IV)

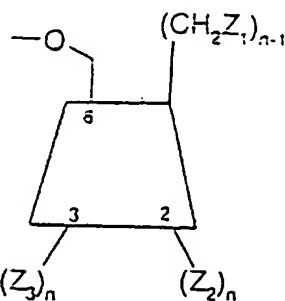
20 dans laquelle n = 6 (α-cyclodextrine) ; n = 7 β-cyclodextrine ou n = 8 (γ-cyclodextrine), ou

- une cyclodextrine modifiée de formule (V), (VI), ou (VII)

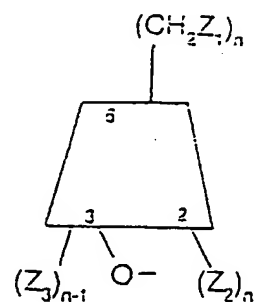
25



(V)



(VI)



(VII)

30

dans laquelle :

- n a la même signification que dans les formules (II), (III) ou (IV),
- $Z_1$  représente  $-Y_1W_1$ ,
- 5 -  $Z_2$  représente  $-Y_2W_2$ ,
- $Z_3$  représente  $-Y_3W_3$  et
- $Y_1, Y_2, Y_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement amino,
- $W_1, W_2, W_3$  identiques ou différents représentent :
- 10 - un groupement  $A_2-A_1A-$ ,  
dans lequel :
  - A représente  $-CO-$  ou  $-CS-$ ,
  - $A_1$  représente une liaison ou un groupement amino,
  - $A_2$  représente un groupement alkyle en  $C_1-C_{24}$  linéaire ou
  - 15 ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou un groupement aryle éventuellement substitué par un groupement alkyle en  $C_1-C_{24}$  linéaire ou ramifié, étant entendu que les groupements aryles peuvent également être substitués par un ou plusieurs,
  - 20 identiques ou différents, atomes d'halogène, ou groupements alkyle en  $C_1-C_6$  linéaire ou ramifié, alkoxy en  $C_1-C_6$  linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénoalkyle en  $C_1-C_6$  linéaire ou ramifié,
  - un groupement alkyle en  $C_1-C_{24}$  linéaire ou ramifié,
  - 25 - un groupement cycloalkyle en  $C_3-C_8$  , ou
  - un groupement hétérocyclique.

Le groupement aryle préféré est le groupement phényle éventuellement substitué.

La très grande pureté des supports chromatographiques  
30 selon l'invention les rend plus particulièrement utiles pour

la séparation d'énantiomères à partir de mélanges racémiques.

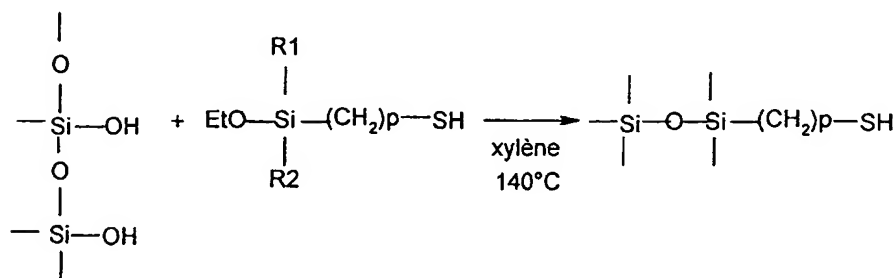
L'invention s'étend également au procédé d'obtention des supports chromatographiques de formule (I).

Ce procédé est caractérisé en ce que l'on réalise dans  
5 une première étape la synthèse d'un gel de silice portant un groupement mercaptoalkyle que l'on greffe dans une deuxième étape sur une cyclodextrine pure substituée par une chaîne éthylénique.

L'utilisation de dérivés de cyclodextrines purifiées  
10 permet d'obtenir des supports de structure chimique parfaitement définie.

La synthèse est illustrée par le schéma suivant :

Etape 1

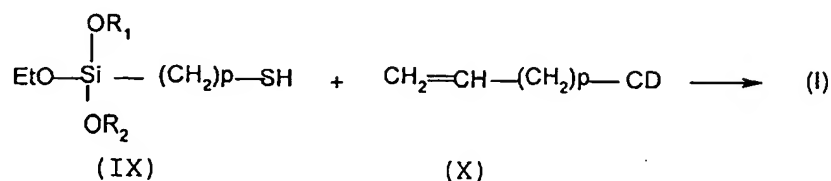


15

(VIII)

(IX)

Etape 2

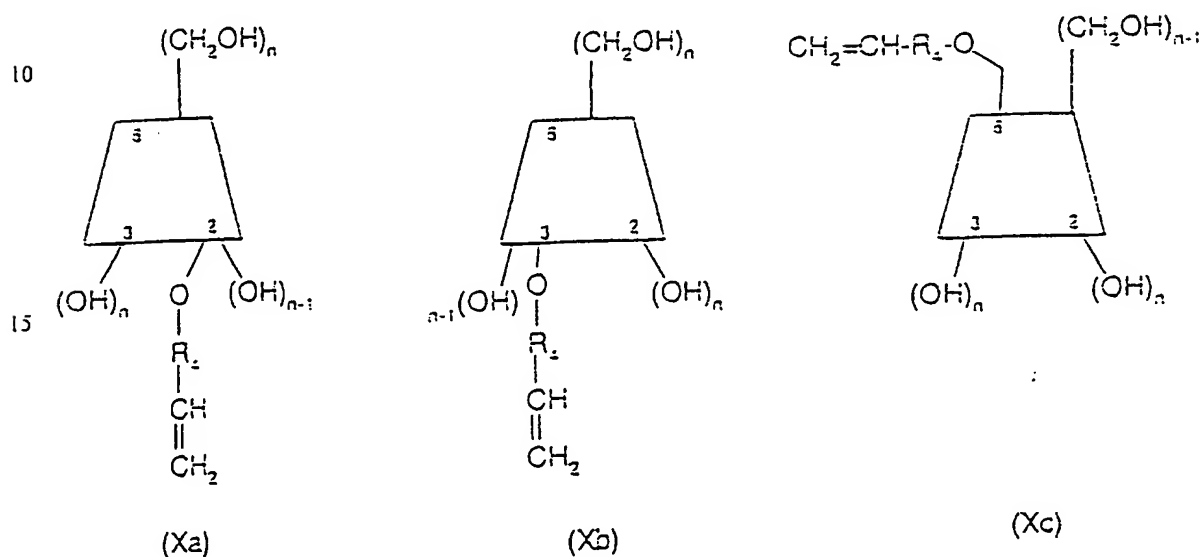


20



Dans les composés de formule (X), p a la même signification que dans la formule (I) et CD a la même signification que dans la formule (I), c'est-à-dire représente l'une quelconque des formules (II), (III), ou (IV) pour les cyclodextrines natives, (V), (VI) ou (VII) pour les cyclodextrines modifiées.

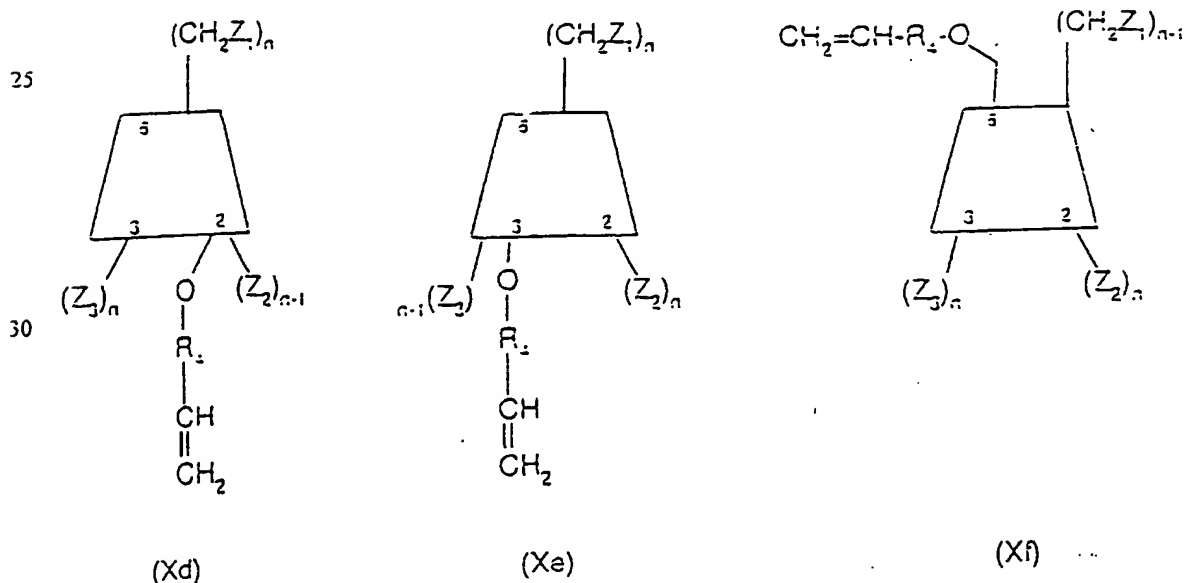
Ainsi, les composés de formule (X) peuvent être représentés pour les formules (Xa) à (Xi) :



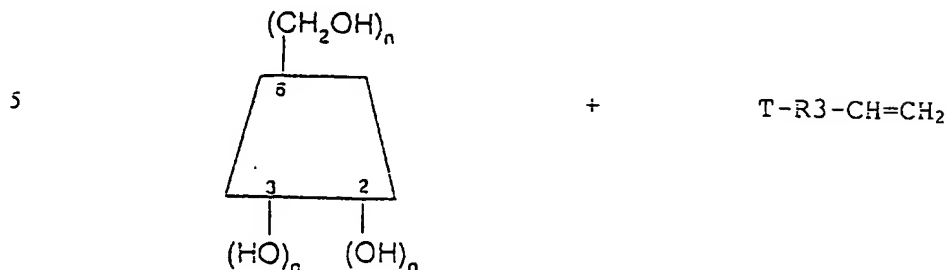
avec  $n = 6$   $\alpha$ -cyclodextrine

$n = 7$   $\beta$ -cyclodextrine

$n = 8$   $\gamma$ -cyclodextrine



Les cyclodextrines pures de formules (Xa), (Xb), (Xc), sont obtenues selon le schéma suivant :



10 avec T = Cl, Br, I, tosyle, mésyle

Cette réaction est conduite en présence de NaOH/ DMSO ou de NaH/DMF, pendant 1 à 10 jours à la température ambiante.

15 Le mélange obtenu qui comprend (Xa), (Xb), (Xc) et des cyclodextrines polysubstituées, est ensuite purifié par chromatographie liquide préparative sur gel de silice aminopropyle, en utilisant comme solvant d'élution un mélange eau/acétonitrile 60/40.

20 On obtient ainsi, séparément les cyclodextrines pures (Xa), (Xb) et (Xc).

La pureté des cyclodextrines (Xa), (Xb), (Xc) a été vérifiée selon les techniques chromatographiques usuelles.

25 Les cyclodextrines modifiées pures de formule (Xd), (Xe), (Xf) sont obtenues selon le procédé précédent ou à partir des cyclodextrines natives pures de formules (Xa), (Xb) ou (Xc).

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : Support chromatographique de  $\beta$ -cyclodextrine native mono-2-0-penténylée

5 Stade A :  $\beta$ -cyclodextrine mono-2-0-penténylée

17,02 g de  $\beta$ -cyclodextrine séchée sous vide à 60°C sont mis en solution dans 80 ml de diméthylsulfoxyde anhydre, 0,9 g d'hydroxyde de sodium en pastilles sont ajoutés au milieu  
10 réactionnel et une agitation vigoureuse est maintenue pendant 24 heures sous atmosphère inerte. On ajoute ensuite à l'aide d'une seringue 3,55 ml de 5-bromopent-1-ène et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures puis versé goutte à goutte dans 5 000 ml d'acétone.  
15 Après filtration et lavage à l'acétone puis à l'éther diéthylique, on obtient une poudre blanche qui est séchée au dessiccateur sous vide sur  $P_2O_5$  (17,32 g).

L'analyse par chromatographie sur couche mince sur des plaques de silice vierge avec un éluant composé d'une  
20 solution d'ammoniaque à 30 % / éthanol / isopropanol (2/1/1) révèle principalement deux taches ( $R_f$  = 0,5 ( $\beta$ -cyclodextrine native) et  $R_f$  = 0,80 ( $\beta$ -cyclodextrine mono-2-0-penténylée) d'intensité égale. La révélation est réalisée par chauffage après pulvérisation d'une solution d'acide  
25 sulfurique à 5 % dans l'éthanol.

La purification du produit obtenu est réalisée en chromatographie préparative sur une colonne de silice aminopropyle (100 x 15 cm) avec une phase mobile eau/acétonitrile (60/40) sous une pression de 0,8 bar.

Stade B : Préparation de la silice mercaptopropyle

80 g de silice (KROMASIL 100-5, Eka Nobel, Suède) sont  
5 mis en suspension dans 500 ml de toluène puis séchée par  
entraînement azéotropique. On ajoute successivement 350 ml de  
3-mercaptopropyltriméthoxysilane et 170 ml de pyridine. Le  
milieu réactionnel est porté à reflux sous agitation  
mécanique pendant 36 heures. Après filtration, puis lavage  
10 avec du toluène, du méthanol et de l'éther diéthylique, on  
obtient une silice que l'on sèche dans un dessiccateur à 60°C  
sous vide et sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

L'analyse élémentaire fournit les résultats suivants:

C : 5,26 %

15 H : 1,10 %

S : 2,68 %

soit 0,84 mmol de fonctions thiol par gramme de silice.

Stade C : Phase stationnaire de  $\beta$ -cyclodextrine native mono-  
20 2-0-penténylée

3,52 g de  $\beta$ -cyclodextrine mono-2-0-penténylée pure  
obtenue au stade A, 8,8 g de silice mercaptopropyle obtenue  
au stade B et 120 mg d'azobisisobutyronitrile sont mis en  
25 suspension dans 60 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. Le milieu  
réactionnel sous atmosphère inerte et sous agitation  
mécanique, est chauffé à 80°C pendant 48 heures. Après  
filtration, la silice est lavée avec du diméthylsulfoxyde, du  
tétrahydrofurane, du méthanol et du diéthyléther.

30 L'analyse élémentaire fournit les pourcentages suivants  
:

C : 8,32 %

H : 1,16 %

ce qui indique après soustraction des pourcentages de la silice thiol un taux de greffage de 0,054 mmol/g.

5

Exemple 2: Support chromatographique dérivé d'une  $\beta$ -cyclodextrine 2,3-acétylée 6-penténylée

Pour pentényler la cyclodextrine en position 6 (afin de greffer sur la silice thiol la cyclodextrine par un hydroxyle en position 6), il est nécessaire dans un premier temps de protéger les hydroxyles en position 6.

Stade A :  $\beta$ -cyclodextrine 6-O-silylée

15

6,5 g de  $\beta$ -cyclodextrine et 5,2 g d'imidazole sont mis en solution dans 100 ml de pyridine. Quand les deux réactifs sont dissous, 9,2 g de chlorodiméthyltert-butysilane en solution dans 36 ml de pyridine sont ajoutés au mélange réactionnel goutte à goutte par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. L'agitation est maintenue 2 heures à température ambiante.

Le mélange est alors versé dans un mélange eau/glacé (500 ml). Un précipité blanc est formé. Il est filtré sur fritté porosité 4 et lavé avec 100 ml d'eau. Le précipité est repris dans 100 ml de chloroforme et lavé avec 60 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 3 %, 60 ml d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, et 120 ml d'eau.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation, un solide blanc est obtenu (masse 10,04 g).

Rendement de la réaction : 90 %

Stade B :  $\beta$ -cyclodextrine 2,3-di-0-acétylée-6-0-silylée

5

10 g de la cyclodextrine protégée en position 6 et 100 ml d'anhydride acétique sont mis en solution dans 100 ml de dichlorométhane. La réaction est portée à reflux pendant 4 heures. Le milieu est évaporé sous vide et un solide est  
10 récupéré (masse 10,25 g).

Rendement de la réaction : 79 %.

Stade C :  $\beta$ -cyclodextrine 2,3-di-0-acétylée

15 10,25 g de cyclodextrine acétylée silylée obtenue au stade précédent et 10,2 ml d'une solution de trifluorure de bore dans l'éther sont mis en solution dans 200 ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 8 heures.

20 Le mélange réactionnel est versé sur un mélange eau/glace (200 ml). Après décantation, la phase organique est lavée avec 200 ml d'eau, 200 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et 200 ml d'eau. Elle est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée.

25 Un solide marron clair est obtenu (masse 6,4 g).

Rendement de la réaction : 91 %.

Stade D :  $\beta$ -cyclodextrine 2,3-di-0-acétylée-6-penténylée

30 6 g de cyclodextrine acétylée obtenue au stade précédent sont mis en solution dans 200 ml de DMSO, puis 1g de soude

(très hygroscopique) est ajouté rapidement au milieu réactionnel. L'agitation est maintenue entre 24 et 36 heures. 5,45 g de bromure de pentényle sont alors ajoutés au mélange et la réaction est poursuivie pendant 4 jours à température  
5 ambiante. 600 ml d'eau sont ajoutés et le mélange est extrait avec 4 fois 70 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de magnésium. Une huile visqueuse est obtenue.

- 10 Stade E: Support chromatographique dérivé d'une  $\beta$ -cyclodextrine 2,3-acétylée 6-penténylee .

6 g de cyclodextrine obtenue au stade précédent et 4 g de silice modifiée sont mises en suspension dans 40 ml de  
15 chloroforme. 0,11 g d'AIBN sont ajoutés et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4 jours. La silice dérivée est ensuite filtrée sur fritté porosité 4, et lavée avec 3 fois 30 ml de méthanol, 3 fois 30 ml de dichlorométhane, 3 fois 30 ml d'acétonitrile et 3 fois 30 ml  
20 de diéthyléther.

En considérant une cyclodextrine acétylée sur toutes les positions 2 et 3 et penténylee sur une position 6, le taux de greffage calculé à partir de l'analyse élémentaire est de 0,0375 mmol de cyclodextrine par gramme de silice modifiée.

- 25 Remplissage d'une colonne de 25 cm x 4,6 mm :  
Solvant de suspension : toluène ;  
Solvant de poussée : acétone ;  
Pression : 550 bars.

- 30 Les supports synthétisés dans les conditions de l'exemple 1 et de l'exemple 2 sont ensuite conditionnés dans

des colonnes de 250 x 4,6 mm (longueur par diamètre intérieur) et testés en phase liquide pour la séparation chromatographique des diverses molécules suivantes: éthylphénylhydantoïne, propylphénylhydantoïne, Indapamide et  
 5 Dansylleucine, la Dansylleucine n'ayant pas été testée avec le support de l'exemple 2.

Les données chromatographiques utilisées sont les suivantes :

- $k'1$  et  $k'2$  sont les facteurs de capacité, c'est-à-dire  
 10 que, si  $i = 1$  ou  $2$ ,  $k'i = (t_{Ri} - t_0)/t_0$ ,  $t_{Ri}$  étant le temps de rétention du composé  $i$  et  $t_0$  le temps mort;
- $\alpha$  est le facteur de sélectivité :  

$$\alpha = (t_{R2} - t_0)/(t_{R1} - t_0) = k'2/k'1$$
- $R_s$  est le facteur de résolution :
- 15 -  $RS = (1/4) \times [(\alpha - 1)/\alpha] \times [(k'2)/(1 + k'2)] \times (N)^{1/2}$
- $N$  étant le nombre de plateaux déterminé d'après les grandeurs chromatographiques mesurées sur chromatogramme.

SUPPORT de l'exemple 1

20 Phase mobile méthanol/eau 10/90 éluée au travers de la colonne à un débit de 1 ml/min.

Température : 22°C.

Détection : U.V. à 254 nm.

Echelle de densité optique : 0,2.

25

| Support<br>Exemple 1 | Ethylphenyl<br>hydantoïne | Propylphenyl<br>hydantoïne | Indapamide | Dansylleucine |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|------------|---------------|
| $k'1$                | 3,50                      | 5,01                       | 5,81       | 0,30          |
| $K'2$                | 3,96                      | 6,03                       | 6,59       | 0,57          |
| $\alpha$             | 1,13                      | 1,19                       | 1,13       | 1,92          |



SUPPORT de l'exemple 2

Phase mobile méthanol/eau 20/80 éluée au travers de la colonne à un débit de 1ml/min.

5 Température : 22°C.

Détection : U.V. à 254 nm.

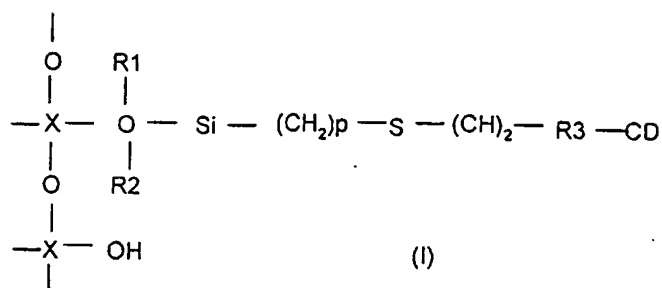
Echelle de densité optique : 0,2

| Support<br>Exemple 2 | Ethylphenyl<br>hydantoïne | Propylphenyl<br>hydantoïne | Indapamide |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|------------|
| k'1                  | 4,38                      | 7,10                       | 12,0       |
| K'2                  | 5,56                      | 8,46                       | 15,2       |
| $\alpha$             | 1,27                      | 1,19                       | 1,27       |

- 10 L'invention porte également sur des procédés chromatographiques mettant en œuvre des supports chromatographiques conformes à l'invention et des éluants choisis dans le groupe comprenant les liquides, les gaz et les fluides à l'état supercritique ou subcritique, pour la
- 15 séparation d'énantiomères, de diastéréoisomères, d'isomères géométriques, d'isomères de position, de molécules organiques, organométalliques ou d'espèces ioniques ou minérales.

REVENDICATIONS

1/ Supports chromatographiques caractérisés en ce qu'ils  
5 possèdent la formule générale (I)



dans laquelle :

X représente Si, Zr, Ti, Mg ou Al

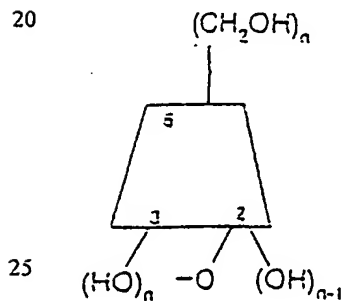
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> , identiques ou différents, représentent un atome  
10 d'halogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou  
ramifié, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, hydroxy, aryle  
éventuellement substitué par un ou plusieurs, identiques ou  
différents, atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy,  
hydroxy, trihalogénoalkyle,

15 p est un nombre entier de 1 à 20, de préférence de 2 à 5,

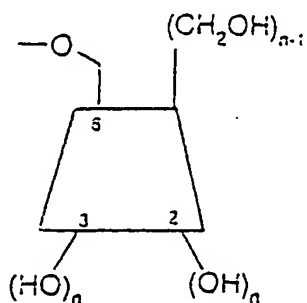
R<sub>3</sub> représente un groupement alkylényle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ou arylényle  
éventuellement substitué par un groupement alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>. ;

CD représente :

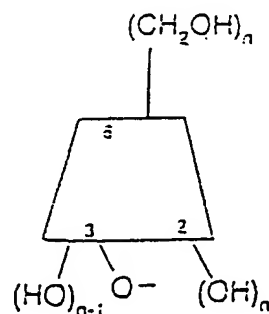
- une cyclodextrine native de formule (II), (III) ou (IV) :



(II)



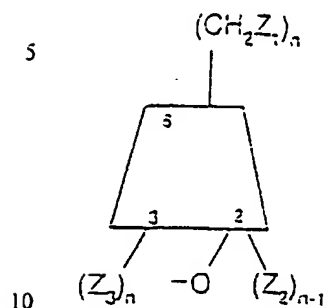
(III)



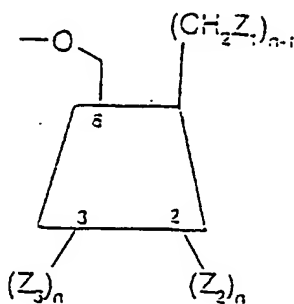
(IV)

dans laquelle  $n=6$  ( $\alpha$ -cyclodextrine);  $n=7$  ( $\beta$ -cyclodextrine) ou  $n=8$  ( $\gamma$ -cyclodextrine), ou

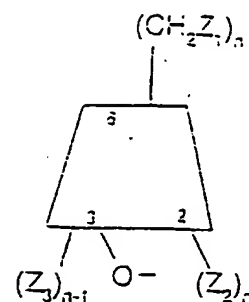
- une cyclodextrine modifiée de formule (V), (VI), ou (VII).



(V)



(VI)



(VII)

dans laquelle :

15 -  $n$  a la même signification que dans les formules (II), (III) ou (IV),

-  $Z_1$  représente  $-Y_1W_1$ ,

-  $Z_2$  représente  $-Y_2W_2$ ,

-  $Z_3$  représente  $-Y_3W_3$  et

20  $Y_1, Y_2, Y_3$  identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène, de soufre ou un groupement amino,

$W_1, W_2, W_3$  identiques ou différents représentent :

un groupement  $A_2-A_1A-$ ,

dans lequel :

25 -  $A$  représente  $-CO-$  ou  $-CS-$ ,

-  $A_1$  représente une liaison ou un groupement amino,

-  $A_2$  représente un groupement alkyle en  $C_1-C_{24}$  linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou un groupement aryle éventuellement substitué

30 par un groupement alkyle en  $C_1-C_{24}$  linéaire ou ramifié, étant entendu que les groupements aryles peuvent

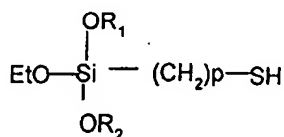
également être substitués par un ou plusieurs, identiques ou différents, atomes d'halogène ou groupements alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, hydroxy, trihalogénoalkyle  
 5 en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié,

- un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> linéaire ou ramifié,
- un groupement cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, ou
- un groupement hétérocyclique.

10 2/ Supports chromatographiques selon la revendication 1 caractérisés par le fait que dans la formule (I), CD représente une cyclodextrine native de formule (II), (III) ou (IV).

15 3/ Supports chromatographiques selon la revendication 1 caractérisés par le fait que CD représente une cyclodextrine modifiée de formule (V), (VI) ou (VII).

4/ Procédé de préparation de supports chromatographiques de  
 20 formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un composé de formule (VIII)  
 :

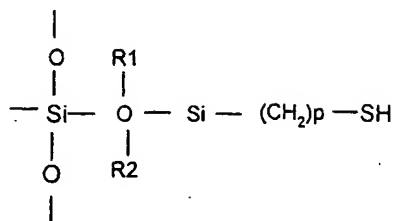


25

(VIII)

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que dans la formule (I) sur un gel de silice, pour conduire à un gel de

silice de formule (IX) :



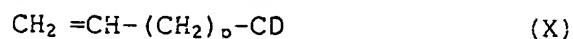
5

(IX)

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que dans la formule (I),

que l'on greffe une cyclodextrine de formule (X) :

10

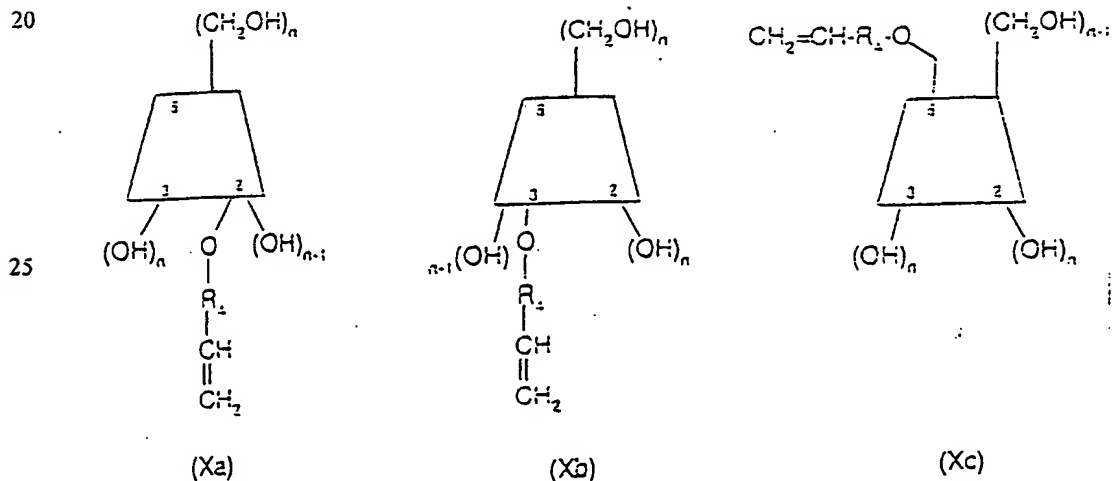


dans laquelle CD a la même signification que dans la formule (I),

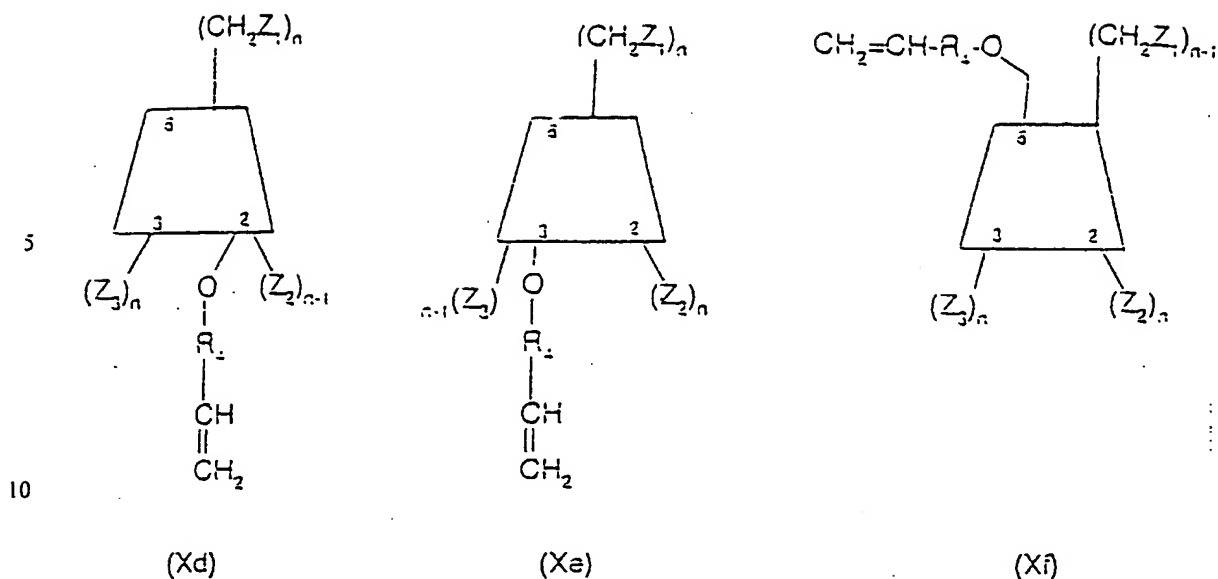
pour conduire au support de formule (I).

15 5/ Procédé de préparation selon la revendication 4 de supports chromatographiques de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que les composés de formule (X) sont les cyclodextrines pures natives ou modifiées de formule (Xa) à (Xf) :

20



25



6/ Procédé de préparation des cyclodextrines pures de formule (Xa) à (Xf) selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on purifie un mélange de cyclodextrines natives comprenant (Xa), (Xb), (Xc) et des cyclodextrines natives polysubstituées ou un mélange de cyclodextrines modifiées comprenant (Xd), (Xe), (Xf) et des cyclodextrines modifiées polysubstituées, par chromatographie liquide préparative sur gel de silice aminopropyle.

7/ Procédés chromatographiques mettant en œuvre des supports chromatographiques selon l'une des revendications 1 à 3 ou préparés selon l'une des revendications 4 ou 5 et des éluants choisis dans le groupe comprenant les liquides, les gaz et les fluides à l'état supercritique ou subcritique, pour la séparation d'énantiomères, de diastéréoisomères, d'isomères géométriques, d'isomères de position, de molécules organiques, organométalliques ou d'espèces ioniques ou minérales.



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2806929

N° d'enregistrement  
national

FA 586115  
FR 0004273

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS   |  | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI |
|---|--|----------------------------------|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes   |                                  |   |
| X   | EP 0 899 272 A (INST FRANCAIS DU PETROLE)<br>3 mars 1999 (1999-03-03)<br>* page 17, ligne 35 - ligne 45 *<br>* page 19, ligne 35 - page 21, ligne 1 *<br>* page 5, ligne 25 - ligne 55 *<br>* page 23, ligne 9 - ligne 12 *<br>* page 26 * | 1-7                              | B01J20/24<br>B01D15/08<br>G01N30/48             |
| D,A   | EP 0 608 703 A (MACHERY NAGEL & CO)<br>3 août 1994 (1994-08-03)<br>* le document en entier *   | 1-6                              |   |
| A   | EP 0 373 391 A (CESKOSLOVENSKA AKADEMIE<br>VED) 20 juin 1990 (1990-06-20)  |                                  |   |
|   |  |                                  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (Int.CL.7)    |
|   |  |                                  | G01N<br>B01D<br>B01J                            |
| Date d'achèvement de la recherche   |  | Examineur                        |   |
| 21 décembre 2000  |  | Hilgenga, K                      |   |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS   |  |                                  |   |
| <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : arrière-plan technologique<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |  |                                  |   |